

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK TUNGGAL DAN KOMBINASI DAUN NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*) DENGAN DAUN LABU SIAM (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) TERHADAP DAYA HAMBAT *Salmonella typhi*

Yuniar Ambarwati, Faisal, Majida Ramadhan
Program Studi Biologi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam
Malang

Email : yuniarambarwati2106@gmail.com, faisal_abd@unisma.ac.id,
majida.ramadhan@unisma.ac.id

Abstrak

Resistensi antibiotik pada *Salmonella typhi* telah menimbulkan masalah besar di Indonesia, dimana demam tifoid masih sering muncul dan efektivitas antibiotik semakin berkurang karena resistensi tersebut. Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin. Sementara itu, ekstrak daun labu siam (*Sechium edule*) mengandung senyawa aktif seperti saponin dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dari kombinasi ekstrak daun dan buah labu siam terhadap daya hambat *Salmonella typhi*, serta untuk mengidentifikasi konsentrasi yang paling optimal. Penelitian menggunakan metode eksperimen dengan rancangan acak lengkap (RAL). Perlakuan terdiri dari kontrol positif (kloramfenikol), dan kontrol negatif (akuades), ekstrak tunggal daun nangka dan labu siam dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, kombinasi ekstrak nangka:labu siam pada rasio 1:1, 2:1, 1:2 dengan masing-masing dilakukan tiga kali pengulangan. Data ekstrak tunggal nangka, labu siam, dan kombinasi N:LS (1:1) dianalisis dengan Kruskal-Wallis, sedangkan kombinasi N:LS (1:2) dan N:LS (2:1) dianalisis dengan ANOVA satu arah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh perlakuan memiliki aktivitas antibakteri dengan kategori daya hambat sedang hingga kuat, serta kombinasi ekstrak menunjukkan daya hambat lebih tinggi dibandingkan ekstrak tunggal, dengan kombinasi daun nangka dan daun labu siam rasio 1:2 menghasilkan zona hambat terbesar dengan rata-rata sekitar 13,08 mm pada konsentrasi 75%. Temuan ini mengindikasikan bahwa kombinasi ekstrak daun nangka dan daun labu siam optimal terhadap *Salmonella typhi* serta memiliki prospek sebagai antibakteri alami.

Kata Kunci: Aktivitas Antibakteri, *Salmonella typhi*, *Artocarpus heterophyllus*, *Sechium edule*, Metode Difusi Cakram, Zona Hambat

Abstract

Antibiotic resistance in *Salmonella typhi* has become a major problem in Indonesia, where typhoid fever remains common and the effectiveness of antibiotics is diminishing due to this resistance. Jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus*) are a plant source of active compounds such as flavonoids, tannins, and saponins. Meanwhile, chayote (*Sechium edule*) leaf extract contains active compounds such as saponins and tannins. This study aimed to determine the antibacterial activity of a combination of chayote leaf and fruit extracts against *Salmonella typhi*, as well as to identify the most optimal concentration. The study employed an experimental design using a completely randomized design (CRD). The treatments consisted of a positive control (chloramphenicol) and a negative control (distilled water), single extracts of jackfruit and chayote leaves at concentrations of 25%, 50%, 75%, and 100%, and combinations of jackfruit and chayote extracts at ratios of 1:1, 2:1, and 1:2, with each treatment repeated three times. Data for the single jackfruit and chayote extracts, as well as the N:LS (1:1) combination, were analyzed using the Kruskal-Wallis, while the N:LS (1:2) and N:LS (2:1) combinations were analyzed using one-way ANOVA. The results of the study showed that all treatments exhibited antibacterial activity ranging from moderate to strong, and the extract combinations demonstrated higher inhibitory activity compared to the single extracts, with the combination of jackfruit leaves and chayote leaves

Keywords: Antibacterial Activity, *Salmonella typhi*, *Artocarpus heterophyllus*, *Sechium edule*, Disk Diffusion Method, Inhibition Zone

1. Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* merupakan masalah kesehatan global yang serius terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Arjoso & Simanjuntak, 1998). Meskipun antibiotik tetap menjadi pilihan utama pengobatan tifoid, beberapa tahun terakhir muncul masalah baru berupa peningkatan kasus *Salmonella typhi* yang resisten terhadap berbagai antibiotik. Strain bakteri yang tergolong sebagai *multi-drug resistant* (MDR) atau *extensively drug resistant* (XDR) membuat pengobatan semakin sulit, karena efektivitas obat yang ada terus menurun (Osagie & Olalekan, 2019). Hal ini menunjukkan perlunya pengembangan alternatif antibakteri untuk mendukung penanganan tifoid di masa depan.

Salah satu strategi alternatif yang dilakukan adalah pemanfaatan tanaman herbal yang mengandung senyawa bioaktif untuk menghambat bakteri patogen seperti *Salmonella typhi*. Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin (Kumar dkk., 2022). Ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diketahui mengandung flavonoid seperti quercetin dan kaempferol yang berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara merusak membran sel dan mengganggu sintesis protein (Kusuma dkk., 2018). Sementara itu, ekstrak daun labu siam (*Sechium edule*) mengandung senyawa aktif seperti saponin dan tanin, yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri dengan cara meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri, sehingga memudahkan masuknya senyawa penghambat ke dalam sel (Susanti dkk., 1970). Daun nangka dan daun labu siam ini telah diuji secara terpisah terhadap berbagai patogen, termasuk *Salmonella typhi* (Gurning dkk., 2020). Namun, penggunaan ekstrak tunggal sering kali kurang optimal karena bakteri dapat mengembangkan resistensi atau mekanisme pertahanan yang membatasi

efektivitas senyawa tersebut (Monika dkk., 2020).

Dengan demikian, kombinasi ekstrak dari daun nangka dan daun labu siam menjadi pendekatan menarik untuk meningkatkan aktivitas antibakteri secara sinergis, terutama dalam menghadapi strain MDR dan XDR *Salmonella typhi*. Mekanisme sinergisme yang mungkin terjadi melibatkan permeabilisasi membran sel oleh saponin dari labu siam, yang kemudian diperkuat oleh penghambatan sintesis protein oleh flavonoid dari nangka, sehingga kombinasi ini dapat meningkatkan difusi senyawa antibakteri ke dalam sel bakteri (Septama dkk., 2020).

Pemahaman mengenai mekanisme sinergisme menjadi dasar penting dalam pemilihan metode uji yang tepat, sehingga digunakan metode difusi cakram karena metode ini memungkinkan pengukuran yang akurat terhadap zona hambat yang dihasilkan oleh kombinasi ekstrak, serta memberikan informasi yang jelas mengenai efektivitas antibakteri dari kedua tanaman tersebut (Sarin dkk., 2018). Metode difusi cakram dilakukan dengan cara menggunakan media agar yang diinokulasi dengan *Salmonella typhi* dan menempatkan cakram berisi ekstrak pada permukaan media. Setelah inkubasi, zona hambat yang terbentuk akan diukur untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak dalam menghambat pertumbuhan bakteri (Iqbal dkk., 2013).

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan mengenai aktivitas antibakteri ekstrak daun nangka dan labu siam secara terpisah, tetapi belum ada studi yang secara spesifik menguji sinergi antara kedua ekstrak tersebut terhadap *Salmonella typhi* menggunakan metode difusi cakram. Penelitian sebelumnya lebih fokus pada uji tunggal. Selain itu, metode difusi cakram belum banyak digunakan dalam penelitian kombinasi ekstrak terhadap *Salmonella typhi*, sehingga ada kekosongan dalam data empiris yang dapat membandingkan efektivitas zona hambat antara ekstrak tunggal dan kombinasi (Bharti dkk., 2013). Kekosongan ini menjadi penting karena kombinasi ekstrak dapat menjadi strategi inovatif untuk mengatasi bakteri *multidrug-resistant* (MDR) dan

extensively drug-resistant (XDR), yang semakin umum terjadi pada infeksi *Salmonella typhi* (Muhammad dkk., 2011).

Dengan meningkatnya resistensi antibiotik secara global, kombinasi ekstrak tanaman seperti ini bisa menjadi inovasi yang terjangkau dan efektif sebagai alternatif pengobatan (Kaur & Dang, 2021). Penelitian ini berkontribusi pada upaya pencegahan dan pengendalian infeksi bakteri, sekaligus mendukung program kesehatan nasional untuk memanfaatkan sumber daya alam Indonesia (Hamdillah dkk., 2019). Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan data ilmiah tentang potensi kedua tanaman sebagai agen antibakteri alami, yang selanjutnya dapat dikembangkan menjadi formulasi obat herbal untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik pada demam tifoid.

Tujuan Penelitian

Menganalisis aktivitas antibakteri ekstrak tunggal (daun nangka atau daun labu siam) dan kombinasi kedua ekstrak dalam menghasilkan zona hambat terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi* menggunakan metode difusi cakram dan Membandingkan hasil daya hambat dari ekstrak tunggal dan kombinasi daun nangka dan daun labu siam terhadap *Salmonella typhi*.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimen dengan rancangan acak lengkap (RAL) dengan tiga kali ulangan. Variabel bebas yaitu jenis perlakuan meliputi ekstrak tunggal (daun nangka atau daun labu siam) dengan berbagai konsentrasi (25%, 50%, 75%, 100%) dan ekstrak kombinasi dengan berbagai rasio (1:1, 2:1, 1:2). Variabel terikat adalah zona daya hambat terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi*. Variabel kontrol mencakup jenis dan konsentrasi media agar, volume ekstrak (40 µL), durasi dan suhu inkubasi, volume inokulum bakteri, serta ketebalan media agar.

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan sejumlah peralatan laboratorium, termasuk gelas beker (Pyrex), Erlenmeyer (Pyrex), gelas

ukur, tabung reaksi, corong kaca, batang pengaduk, pipet tetes, pipet ukur, jarum ose, autoklaf, bunsen, pinset steril, kertas cakram, mikropipet (*Biologix*), *microtube* (*Biologix*), blender (*Philips*), *shaker* (D-Lab SK-L330-Pro), cawan petri 90 mm (*Onemed*), spatula, *shaker*, oven pengering (Mettler 854 Schwabach), *hotplate* (*Thermo Scientific*), *magnetic stirrer*, *Rotary Evaporator* (SCILOGEX SCI100-Pro), timbangan analitik digital (*Durascale*), *pH meter*, *water bath*, autoklaf (Hirayama HVE-50), *vortex mixer* (*Bio-rad 200*), *Laminar Air Flow*, inkubator (*Mettler*) serta ayakan 60 mesh. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini mencakup daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*), daun labu siam (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz), antibiotik kloramfenikol, bakteri *Salmonella typhi* diperoleh dari koleksi kultur Laboratorium Mikrobiologi Universitas Islam Malang, media MHA (Himedia), Media MHB (Himedia), etanol 96%, larutan BaCl₂ 1%, larutan H₂SO₄ 1%, etanol 96%, NaCl, aquadest steril, aluminium foil dan *handscoon*.

3.3.2 Langkah-langkah Penelitian

3.3.2.1 Pengambilan Sampel

Tempat pengambilan sampel *Artocarpus heterophyllus* (daun nangka) dan *Sechium edule* (daun labu siam) yaitu di Desa Wringinanom, Kecamatan Poncokusumo, Kabupaten Malang, Jawa Timur. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*,

3.3.2.2 Pembuatan Simplisia

Sampel daun dari *Artocarpus heterophyllus* (buah nangka) dan *Sechium edule* (labu siam) yang diperoleh melalui teknik *purposive sampling* akan diolah menjadi simplisia. Pilih daun nangka dan labu siam yang segar serta utuh. Bersihkan dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran. Keringkan di oven pada suhu 40–45°C selama 2×24 jam hingga kering sempurna. Haluskan menjadi serbuk halus dengan blender, lalu saring menggunakan ayakan 60 mesh.

3.3.2.3 Pembuatan Ekstrak

Proses ekstraksi dimulai dengan menimbang 100 gram serbuk daun nangka dan 100 gram serbuk daun labu siam

secara terpisah kemudian dimasukkan ke dalam Erlenmeyer dan dicampur dengan 700 mL etanol 96%. Wadah ditutup rapat dan dibiarkan selama 3 hari untuk maserasi, dengan pengadukan setiap 12 jam agar zat aktif larut sempurna. Setelah itu, campuran disaring menggunakan kertas Whatman No.1 untuk memisahkan residu daun dari filtrat. Kemudian dilakukan remaserasi dengan menambahkan 300 mL etanol 96%. Filtrat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 65°C hingga pelarutnya menguap, menghasilkan ekstrak pekat. Ekstrak kemudian disimpan dalam botol dan disimpan di lemari pendingin dengan suhu 4°C.

3.3.2.4 Sterilisasi Alat

Sterilisasi dilakukan dengan mencuci alat gelas seperti Erlenmeyer, tabung reaksi, dan *beaker glass* dengan sabun atau deterjen, bilas dengan air bersih, lalu aquadest. sterilkan alat logam seperti pinset dan spatula, kemudian alat gelas dan alat logam di autoklaf pada 121°C selama 15-20 menit.

3.3.2.5 Pembuatan Media MHA

Media MHA ditimbang sebanyak 10,606 g dan masukkan ke dalam Erlenmeyer, lalu tambahkan 280 mL aquades dan dipanaskan di atas *hotplate* dan di autoclave. Siapkan cawan petri di dalam *Laminar Air Flow*, lalu tuangkan ml media ke setiap cawan yang telah disterilkan. Letakkan cawan di area bersih dan tunggu hingga media mengeras, kemudian balikkan posisi cawan sehingga tutupnya berada di bawah dan disimpan di kulkas penyimpanan media.

3.3.2.6 Pembuatan Larutan McFarland 0,5

Untuk menyiapkan larutan standar McFarland 0,5 sebanyak 10 mL, campurkan 0,05 mL larutan BaCl₂ 1% dengan 9,95 mL larutan H₂SO₄ 1%. Kemudian homogenkan larutan menggunakan vortex mixer sehingga menghasilkan larutan yang setara dengan konsentrasi bakteri sekitar $1,5 \times 10^8$ CFU/ml. Suspensi bakteri disetarakan dengan standar McFarland 0,5 menggunakan spektrofotometer pada λ 600 nm (absorbansi 0,08–0,10), setara

dengan kepadatan $\pm 1,5 \times 10^8$ CFU/mL (Reller & Chen, 2025).

3.3.2.7 Suspensi Bakteri *Salmonella typhi*

Peremajaan bakteri *Salmonella typhi* dimulai dengan mengambil satu koloni dari stok kultur menggunakan ose steril. Masukkan koloni tersebut ke dalam tabung reaksi yang berisi 10 mL *Nutrient Broth* steril, lalu tutup tabung rapat dan kocok perlahan agar bakteri tersebar merata. Inkubasi tabung pada suhu 37°C selama 24 jam dalam kondisi aerobik (dengan akses udara bebas) hingga suspensi terlihat keruh, menandakan pertumbuhan bakteri yang baik. Periksa kekeruhan larutan dengan menggunakan spektrofotometer (λ = 600 nm) untuk memastikan kesesuaian dengan standar McFarland 0,5; jika sesuai, jumlah bakteri diperkirakan mencapai $1-2 \times 10^8$ CFU/mL. Jika terlalu keruh, tambahkan sedikit *Nutrient Broth*; sebaliknya, jika terlalu jernih tambahkan kultur bakteri.

3.3.2.8 Pembuatan Larutan Uji

Dalam penelitian ini terdapat 6 perlakuan dengan 3x ulangan setiap perlakuan (n = 3), diantaranya kontrol positif yaitu kloramfenikol dan kontrol negatif menggunakan aquadest steril, ekstrak tunggal daun nangka dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, ekstrak tunggal daun labu Siam dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, kombinasi daun nangka:labu siam 1:1, kombinasi daun nangka:labu Siam 2:1, kombinasi daun nangka:labu siam 1:2.

Tabel 1. Perlakuan kontrol

Perlakuan	V Aquadest (mL)	Total Volume (mL)
Kontrol positif (Kloramfenikol)	100	100
Kontrol negatif (Aquadest)	5	5

Pada perlakuan kontrol positif dibuat dengan menimbang serbuk dari kapsul kloramfenikol sebanyak 5 mg serbuk kemudian dilarutkan dalam 100 mL aquadest steril sampai memperoleh konsentrasi kloramfenikol sebesar 0,005%. Selanjutnya kontrol negatif menggunakan

aquadest steril sebagai acuan bahwa zona hambat yang terbentuk benar-benar berasal dari zat aktif dalam ekstrak, bukan dari pelarutnya.

Tabel 2. Perlakuan tunggal ekstrak daun Nangka

Sam pel	Konsent rasi (%)	Ekstr ak Nangk a (mL)	V Aquad est (mL)	Total Volum e (mL)
Daun Nangk a	25	2,5	2,5	5
	50	3,3	1,7	5
	75	3,75	1,25	5
	100	5	5	5

Pada Tabel 2 perlakuan tunggal ekstrak daun Nangka menggunakan 4 konsentrasi yaitu 25%, 50%, 75%, dan 100% dengan total volume masing-masing 5 mL. Setiap konsentrasi diperoleh dengan mencampurkan ekstrak daun nangka dan aquadest dalam proporsi yang berbeda-beda sesuai konsentrasi yang telah ditentukan. Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka semakin besar volume ekstrak dan semakin sedikit aquadest yang ditambahkan.

Tabel 3. Perlakuan tunggal ekstrak daun Labu Siam

Sam pel	Konsent rasi (%)	Ekstr ak Nangk a (mL)	V Aquad est (mL)	Total Volum e (mL)
Daun Labu Siam	25	2,5	2,5	5
	50	3,3	1,7	5
	75	3,75	1,25	5
	100	5	5	5

Pada tabel 3 perlakuan tunggal ekstrak daun Labu Siam dilakukan prosedur serupa dengan daun Nangka menggunakan yaitu menggunakan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100% dengan total volume 5 mL. Setiap konsentrasi diperoleh dengan mencampurkan ekstrak daun nangka dan aquadest dalam proporsi yang berbeda-beda sesuai konsentrasi yang telah ditentukan. Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka semakin besar

volume ekstrak dan semakin sedikit aquadest yang ditambahkan.

Tabel 4. Perlakuan larutan kombinasi ekstrak daun Nangka dan ekstrak daun Labu Siam

Rasio Nangk a & Labu Siam (N:LB)	V Nangk a (mL)	V Lab u Sia m (mL)	V Aquad est (mL)	Total Volum e (mL)
1:1	1	1	3	5
2:1	2	1	2	5
1:2	1	2	2	5

Pada tabel 4 larutan uji perlakuan kombinasi ekstrak dibuat dengan berbagai variasi perbandingan (1:1, 1:2, 2:1). Setiap perlakuan dibuat hingga mencapai total volume 5 mL dengan menyesuaikan volume masing-masing ekstrak dan penambahan aquadest sebagai pelarut. Variasi perbandingan ini bertujuan untuk mengetahui rasio kombinasi yang paling optimal dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

3.3.2.9 Uji Aktivitas Antibakteri (Metode Difusi Cakram)

Uji ini dimulai dengan mengambil 1 ose suspensi bakteri kemudian dioleskan secara merata diatas media MHA dengan teknik *pourplate*. Permukaan dibiarkan mengering ± 15 menit sebelum ditempatkan cakram uji. Persiapkan kertas cakram steril ukuran diameter 6 mm dengan merendam larutan uji untuk masing-masing perlakuan. Perlakuan ini meliputi konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% untuk ekstrak tunggal dari daun nangka dan daun labu siam, serta kombinasi ekstrak kedua daun tersebut dengan rasio 1:1, 2:1, dan 1:2. Selain itu, sertakan kontrol positif menggunakan kloramfenikol dan kontrol negatif dengan aquadest steril. Gunakan mikropipet steril untuk meneteskan 40 μ L larutan ekstrak kombinasi sesuai perlakuan di atas setiap cakram, dan biarkan selama 15 menit sampai meresap sempurna. Dengan pinset steril, letakkan cakram di atas media MHA, jaga jarak sekitar 2 cm antar cakram untuk menghindari tumpang tindih zona bening. Tutup cawan petri dan balikkan posisinya agar tutup di bawah, lalu

inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah inkubasi, periksa zona bening atau zona hambat di sekitar cakram, yang menunjukkan area di mana pertumbuhan bakteri terhenti akibat zat antibakteri. Ukur diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong sebanyak tiga kali ulangan.

3.3.2.10 Pengamatan Zona Hambat

. Zona hambat tersebut diukur dengan menggunakan jangka sorong dan dihitung berdasarkan diameter rata-rata zona hambat dikurangi diameter cakram, menggunakan rumus (i) (Pratiwi, 2021).

Gambar 6. Pengukuran diameter zona hambat *Salmonella typhi* (Magvirah dkk., 2019).

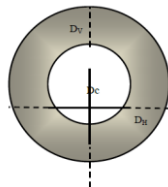
$$\text{Zona hambat} = \frac{(Dv) - (Dc) + (Dh) - (Dc)}{2} \dots\dots(i)$$

Keterangan:

Dv = Diameter vertikal

Dh = Diameter horizontal

Dc = Diameter cakram



Berdasarkan standar yang diberikan oleh Davis and Stout (1971), aktivitas antibakteri dapat diklasifikasikan pada tabel sebagai berikut:

Tabel 5. Kategori Daya Hambat Aktivitas Antibakteri berdasarkan Davis and Stout (1971).

Zona hambat	Aktivitas antibakteri
<5 mm	lemah
6–10 mm	sedang
11–20 mm	kuat
>20 mm	sangat kuat

3.3.2.11 Analisis Data

Data hasil observasi zona hambat dianalisis secara deskriptif terlebih dahulu untuk menghitung nilai rata-rata dan standar deviasi masing-masing perlakuan. Kemudian, pengujian asumsi normalitas

serta homogenitas varians dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk. Apabila kedua asumsi tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan menggunakan uji ANOVA satu arah yang diikuti uji lanjut LSD. Namun, jika data tidak memenuhi kriteria normalitas maupun homogenitas varians, maka diterapkan uji Kruskal-Wallis sebagai alternatif nonparametrik dari ANOVA satu arah untuk menguji perbedaan signifikan daya hambat antarperlakuan. Bila hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), maka dilakukan uji lanjut Mann-Whitney secara berpasangan guna mengidentifikasi kelompok perlakuan yang berbeda secara spesifik.

Hasil dan Pembahasan

4.1 Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan Daun Labu Siam (*Sechium edule*) terhadap *Salmonella typhi*

Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak tunggal daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan daun labu siam (*Sechium edule*) serta kombinasi keduanya terhadap *Salmonella typhi* dilakukan menggunakan metode difusi cakram pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA) dengan inkubasi 24 jam pada suhu 37°C. Kontrol positif yang digunakan adalah antibiotik kloramfenikol dan kontrol negatif berupa aquadest steril. Pengujian dilakukan dengan empat variasi konsentrasi (25%, 50%, 75%, dan 100%), dilakukan dengan tiga perbandingan kombinasi, yaitu perbandingan 1:1 (Nangka:Labu Siam), perbandingan 1:2, dan perbandingan 2:1, disertai kontrol positif (kloramfenikol) dan kontrol negatif (akuades steril), masing-masing dengan tiga kali ulangan. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak tunggal daun nangka dan daun labu siam serta kombinasi kedua ekstrak tersebut terhadap *Salmonella typhi* disajikan pada Tabel 6 sebagai berikut.

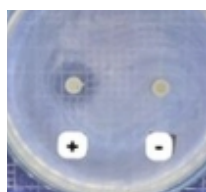
Tabel 6. Hasil Pengukuran Zona Hambat Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan Daun Labu Siam (*Sechium edule*) terhadap *Salmonella typhi*

Sampel	Konsentras i (%)	Diameter Zona Hambat	Kategori
--------	---------------------	----------------------	----------

		U 1	U 2	U 3	Rata-rata (mm)	
K(+)	0,005	7,92	12,7	15,2 7	11,97	Kuat
K(-)	-	-	-	-	-	Tidak ada hambatan
Nangka	25	7,98	7,70	7,53	7,74	Sedang
	50	9,60	8,68	8,35	8,88	Sedang
	75	10,00	9,33	9,60	9,64	Sedang
	100	10,20	10,00	9,95	10,05	Kuat
Labu Siam	25	8,35	11,70	8,43	9,49	Sedang
	50	8,18	12,10	11,40	10,56	Kuat
	75	8,15	8,78	7,65	8,19	Sedang
	100	10,85	10,53	10,33	10,57	Kuat
N:LS (1:1)	25	7,23	7,95	8,08	7,75	Sedang
	50	11,50	8,45	8,40	9,45	Sedang
	75	9,95	9,88	9,50	9,78	Sedang
	100	9,65	9,28	8,93	9,29	Sedang
N:LS (2:1)	25	8,10	8,30	7,78	8,06	Sedang
	50	9,18	9,18	8,88	9,01	Sedang
	75	10,18	10,18	10,83	10,71	Kuat
	100	8,40	7,93	7,93	8,32	Sedang
N:LS (1:2)	25	6,50	6,58	6,85	6,64	Sedang
	50	10,70	11,00	10,73	10,81	Kuat
	75	13,53	12,78	12,93	13,08	Kuat
	100	8,75	8,25	8,80	8,60	Sedang

Keterangan: N = Nangka, LS = Labu Siam, Kategori berdasarkan Davis & Stout (1971): Lemah (<5 mm), Sedang (5-10 mm), Kuat (10-20 mm), Sangat Kuat (>20 mm)

Hasil pengamatan zona hambat secara visual dari seluruh perlakuan yang diuji dapat dilihat pada Gambar 8 sampai Gambar 13 berikut.



Gambar 8. Zona hambat kontrol positif (kloramfenikol) dan kontrol negatif (aquadest steril) terhadap *Salmonella typhi*

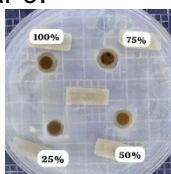
Berdasarkan Gambar 8, terlihat perbedaan yang sangat kontras antara cakram kloramfenikol dan cakram aquadest steril. Cakram kloramfenikol dikelilingi oleh area bening yang luas dengan diameter rata-rata 11,97 mm yang menurut klasifikasi Davis & Stout (1971) termasuk dalam kategori kuat. Sebaliknya, cakram aquadest steril sama sekali tidak memperlihatkan adanya zona hambat (0,00 mm). Hasil

dari kontrol negatif ini menjadi bukti krusial bahwa aktivitas antibakteri yang muncul pada perlakuan ekstrak murni memang murni berasal dari senyawa aktif di dalamnya, bukan karena pengaruh pelarut atau kesalahan teknis selama pengujian. Oleh karena itu, pengujian ini dapat dinyatakan valid.

Secara biologis, kemampuan kloramfenikol dalam menekan pertumbuhan bakteri terjadi karena antibiotik ini berikatan secara reversibel pada subunit ribosom 50S, sehingga mengganggu sintesis protein dengan cara menghambat pembentukan ikatan peptida (Dinos, 2017). Sayangnya, efektivitas kloramfenikol kini kian terancam oleh tren peningkatan resistensi *Salmonella typhi* di seluruh dunia. Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 55.459 isolat yang dilakukan oleh Marchello dkk. (2020), ditemukan bahwa 32,6% isolat *Salmonella typhi* di Asia pada kurun waktu 2015–2018 sudah berstatus *multidrug resistant* (MDR). Realitas inilah yang membuat riset untuk menemukan agen antibakteri alami dari tanaman herbal menjadi sangat krusial untuk dikembangkan.

a. Ekstrak Tunggal Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*)

Pengujian terhadap aktivitas antibakteri dari ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) secara tunggal dalam melawan bakteri *Salmonella typhi* dilakukan menggunakan metode difusi cakram, dengan variasi konsentrasi sebesar 25%, 50%, 75%, dan 100%. Hasil pengujian ini mengonfirmasi kemampuan ekstrak dalam menghambat pertumbuhan bakteri target, yang dibuktikan lewat kemunculan area bening di area sekitar cakram sebagaimana diilustrasikan pada Gambar 9.



Gambar 9. Zona hambat ekstrak tunggal daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) ulangan pertama pada berbagai konsentrasi terhadap *Salmonella typhi*

Pada Gambar 9 memperlihatkan terbentuknya zona bening di sekitar seluruh cakram yang diberi ekstrak daun nangka pada berbagai konsentrasi. Berdasarkan data pada Tabel 6, rata-rata diameter zona hambat yang dihasilkan berkisar antara 7,74 mm pada konsentrasi 25% hingga 10,05 mm pada konsentrasi 100%. Merujuk pada klasifikasi Davis & Stout (1971), zona hambat pada konsentrasi 25% (7,74 mm), 50% (8,88 mm), dan 75% (9,64 mm) termasuk dalam kategori sedang, sedangkan konsentrasi 100% (10,05 mm) termasuk dalam kategori kuat. Hasil ini sejalan dengan penelitian Kusumawati dkk., (2017) mengenai efektivitas ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dengan metode difusi cakram terhadap bakteri *Escherichia coli* yang menghasilkan diameter zona hambat sebesar 9,3 mm, 9,8 mm, 10,48 mm, dan 11,31 mm untuk masing-masing konsentrasi 40%, 60%, 80%, dan 100%. Hasil ini menunjukkan adanya pola peningkatan diameter zona hambat seiring dengan bertambahnya konsentrasi ekstrak. Hal tersebut mengindikasikan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak, maka semakin banyak senyawa aktif yang terdifusi ke dalam media agar, sehingga efek penghambatan terhadap bakteri *Salmonella typhi* menjadi semakin luas (Loizzo dkk., 2010). Pola peningkatan ini sesuai dengan prinsip hubungan dosis-respons pada uji aktivitas antimikroba, di mana peningkatan konsentrasi ekstrak berbanding lurus dengan jumlah molekul aktif yang berinteraksi dengan sel bakteri (Nkemdirim Mordi dkk., 2024). Selain itu, hasil penelitian ini juga sejalan dengan temuan Mawardika dkk. (2023) yang menggunakan metode difusi cakram untuk menguji ekstrak daun

angka terhadap *Salmonella typhi*, meskipun pada rentang konsentrasi yang lebih rendah (20–60%) dengan nilai zona hambat berkisar antara 5,24–8,08 mm.

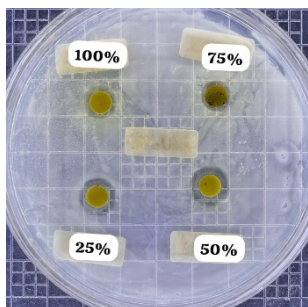
Kemampuan ekstrak daun nangka dalam menghambat *Salmonella typhi* berkaitan erat dengan tingginya kandungan metabolit sekunder di dalamnya, seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan terpenoid (Hanifah dkk., 2025). Senyawa flavonoid memiliki sifat lipofilik yang memungkinkannya berpenetrasi langsung ke dalam lapisan fosfolipid bilayer. Proses ini merusak integritas membran sel bakteri, sehingga memicu kebocoran komponen intraseluler dan berujung pada kematian sel (Damayanti dkk., 2022). Secara kuantitatif, Yan dkk. (2024) mengonfirmasi mekanisme ini dengan membuktikan adanya hubungan yang signifikan antara nilai LogP (koefisien lipofilisitas) flavonoid terhadap aktivitas antibakterinya pada bakteri gram negatif dari famili Enterobacteriaceae. Di sisi lain, senyawa tanin menekan pertumbuhan bakteri melalui lima mekanisme utama, meliputi pengikatan dan presipitasi protein, kelasi logam esensial (khususnya Fe^{2+}), gangguan pada sintesis peptidoglikan, kerusakan membran sel, serta penghambatan fungsi pompa efluks (Farha dkk., 2020; Targino Costa Pereira dkk., 2022). Sementara itu, saponin bekerja dengan cara merusak lapisan lipopolisakarida (LPS) yang menyusun dinding sel bakteri gram negatif seperti *Salmonella typhi*. Kerusakan pada lapisan ini mengganggu integritas membran luar dan menyebabkan kematian bakteri (Quena dkk., 2023). Mekanisme pembentukan lubang atau kerusakan membran oleh saponin ini didukung oleh temuan Khan dkk. (2018), yang menunjukkan terjadinya peningkatan kebocoran protein sitoplasmik dan alkalik fosfatase pada bakteri.

b. Ekstrak Tunggal Daun Labu Siam (*Sechium edule*)

Pengujian daya antibakteri dari ekstrak tunggal daun labu siam (*Sechium*

edule) terhadap bakteri *Salmonella typhi* diaplikasikan melalui metode difusi cakram dengan variasi konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%. Pemilihan metode difusi cakram ini didasarkan pada karakteristiknya sebagai prosedur standar yang efisien, praktis, serta telah diimplementasikan secara luas dalam berbagai riset evaluasi aktivitas antibakteri herbal secara *in vitro* (Balouiri dkk., 2016). Melalui pengujian ini, efektivitas senyawa aktif yang terkandung di dalam ekstrak dalam menekan pertumbuhan bakteri diindikasikan oleh kemunculan zona jernih di sekeliling cakram, sebagaimana terlihat pada Gambar 10.

Berdasarkan Gambar 10, terlihat adanya pembentukan zona bening di sekitar cakram pada seluruh konsentrasi ekstrak daun labu siam yang diuji. Data dari Tabel 6 memperlihatkan bahwa rata-rata diameter area hambatan berkisar antara 8,19 mm pada konsentrasi 75% sampai dengan 10,57 mm pada konsentrasi 100%. Sesuai dengan klasifikasi dari Davis & Stout (1971), daya hambat pada konsentrasi 50% (10,56 mm) dan 100% (10,57 mm) masuk ke dalam kategori kuat, sedangkan konsentrasi 25% (9,49 mm) dan 75% (8,19 mm) berada pada kategori sedang. Terkait nilai zona hambat pada konsentrasi 75% yang cenderung lebih rendah daripada konsentrasi 50%, fenomena tersebut kemungkinan besar dipicu oleh faktor teknis berupa ketidakseragaman saat meratakan suspensi bakteri di atas permukaan media agar. Terkait hal ini, Guerrini dkk. (2019) menjelaskan bahwa variasi teknis dalam uji difusi cakram berpotensi memengaruhi bias visual pada pengukuran diameter zona hambat tertentu, tanpa berarti menunjukkan penurunan kualitas antibakterinya secara nyata.



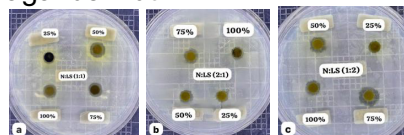
Gambar 10. Zona hambat ekstrak tunggal daun labu siam (*Sechium edule*) ulangan kedua pada berbagai konsentrasi terhadap *Salmonella typhi*

Temuan ini juga didukung oleh riset Cahya dkk. (2020) yang menunjukkan efektivitas ekstrak etanol daun labu siam (*Sechium edule*) dalam membentuk zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus*, dengan diameter masing-masing 6,6 mm (konsentrasi 20%), 8,5 mm (konsentrasi 40%), dan 10,3 mm (konsentrasi 60%). Selain itu, penguatan landasan pemilihan sampel dirujuk dari penelitian Yong dkk. (2004) menggunakan instrumen LC-MS, yang mengeksplorasi bahwa daun labu siam memiliki delapan varian senyawa flavonoid dengan kadar total 35,0 mg per 10 gram berat kering. Jumlah tersebut jauh melampaui kadar flavonoid pada akar (30,5 mg) dan batang (19,3 mg), yang sekaligus memvalidasi bahwa penggunaan organ daun pada penelitian ini merupakan pilihan yang tepat. Efektivitas antibakteri dari daun labu siam utamanya dipicu oleh keberadaan senyawa luteolin dan apigenin, yang merupakan jenis flavonoid paling dominan pada organ tanaman tersebut (Yong dkk., 2004). Luteolin diketahui memiliki efek penghambatan langsung terhadap *Salmonella typhi* lewat tiga jalur utama, yakni merusak keutuhan membran sel bakteri, menghalangi proses penempelan (adhesi) pada permukaan sel inang, dan menghentikan pembentukan energi sel (Ding dkk., 2024). Melalui pendekatan analisis jaringan *protein-protein interaction* (PPI), Zhang dkk. (2025) menegaskan bahwa mekanisme kerja luteolin melibatkan tujuh modul fungsional yang berbeda. Hal ini memberikan efek penghambatan yang komprehensif, khususnya dalam mengacaukan jalur metabolisme seluler dan melemahkan

pertahanan bakteri gram negatif. Sementara itu, apigenin yang juga teridentifikasi dalam daun labu siam memberikan kontribusi melalui perusakan pada struktur membran sitoplasma sekaligus mengganggu proses sintesis energi bakteri gram negatif (Daglia, 2012). Kombinasi dan kerja sama fungsional (sinergi) antara luteolin dan apigenin di dalam ekstrak ini menciptakan daya hambat multitarget yang sangat efisien dalam menekan *Salmonella typhi*. Dengan demikian, daun labu siam terbukti menjadi salah satu bahan alam yang sangat potensial sebagai kandidat antimikroba.

c. Kombinasi Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan Daun Labu Siam (*Sechium edule*)

Pengujian aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan daun labu siam (*Sechium edule*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* dilakukan menggunakan metode difusi cakram. Pengujian dilakukan pada tingkat konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% dengan memvariasikan rasio perbandingan antara nangka dan labu siam, yaitu 1:1, 2:1, dan 1:2. Hasil visualisasi zona hambat yang dihasilkan oleh seluruh formula kombinasi ekstrak tersebut dapat dicermati pada Gambar 11 a-c sebagai berikut.



Gambar 11. Zona hambat kombinasi ekstrak daun nangka dan daun labu siam, (a) kombinasi N:LS 1:1, (b), kombinasi N:LS 2:1 dan (c) kombinasi N:LS 1:2 pada berbagai konsentrasi terhadap *Salmonella typhi*.

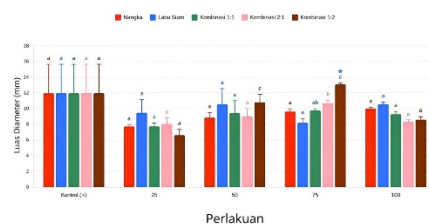
Pembentukan zona bening dari ketiga rasio kombinasi ekstrak daun nangka dan daun labu siam dapat dicermati pada Gambar 11 a-c. Perlakuan kombinasi N:LS (1:1) pada Gambar 11-a menghasilkan diameter zona hambat antara 7,75 mm hingga 9,78 mm dengan nilai rata-rata sebesar 9,07 mm, di mana seluruh konsentrasi tersebut termasuk dalam kategori sedang. Sementara itu, kombinasi N:LS (2:1) pada Gambar 11-b menunjukkan rentang zona hambat antara

8,06 mm sampai 10,71 mm dengan rata-rata 9,78 mm. Pada rasio ini, konsentrasi 75% (10,71 mm) menjadi titik efektivitas tertinggi dan masuk dalam kategori kuat, sedangkan konsentrasi lainnya berada pada kategori sedang. Hasil paling signifikan ditunjukkan oleh kombinasi N:LS (1:2) pada Gambar 11-c, dengan diameter zona hambat berkisar antara 6,64 mm hingga 13,08 mm dan rata-rata 9,03 mm. Konsentrasi 75% pada rasio ini menghasilkan zona hambat sebesar 13,08 mm (kategori kuat), yang merupakan nilai tertinggi dari semua perlakuan yang diuji. Tingginya zona hambat pada kombinasi N:LS (1:2) dengan konsentrasi 75% ini diduga terjadi karena adanya efek sinergis yang optimal antara senyawa saponin dan tanin dari ekstrak daun nangka (proporsi lebih sedikit) yang bertugas mendegradasi lapisan luar lipopolisakarida (LPS) dinding sel *Salmonella typhi*. Akibatnya, senyawa luteolin dan apigenin dari ekstrak daun labu siam (proporsi lebih banyak) dapat masuk lebih dalam dan mengganggu aktivitas vital sel bakteri dengan lebih efektif (Quena dkk., 2023; Khan dkk., 2018). Terjadinya penurunan aktivitas zona hambat pada konsentrasi 100% dibandingkan dengan konsentrasi 75% pada rasio kombinasi N:LS (2:1) dan N:LS (1:2) dapat disebabkan oleh peningkatan kekentalan (viskositas) larutan pada dosis tinggi. Peningkatan viskositas ini menghalangi kelancaran difusi senyawa aktif untuk menyebar ke dalam media agar. Selain itu, kondisi tersebut juga berpotensi memicu agregasi molekul polifenol menjadi kompleks molekul yang lebih besar, yang mengakibatkan penurunan kemampuan interaksi dengan sel target bakteri (Xu dkk., 2025; Nkemdirim Mordi dkk., 2024). Sementara itu, tidak adanya perlakuan yang menembus kategori kuat pada rasio N:LS (1:1) di seluruh tingkatan konsentrasi menunjukkan bahwa perbandingan ekstrak yang setara kurang mendukung terjadinya interaksi sinergis. Kandungan senyawa aktif dari kedua bahan alam tersebut diduga saling berkompetisi untuk menduduki reseptor seluler yang sama, yang menyebabkan akumulasi efek hambatnya tidak melebihi performa dari

komponen tunggalnya (Rahmawati dkk., 2024).

4.2 Analisis Data

Penentuan jenis uji statistik dalam penelitian ini mengacu pada hasil pengujian normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan pengujian homogenitas menggunakan Levene. Oleh karena data pada kelompok ekstrak tunggal nangka, labu siam, serta kombinasi N:LS (1:1) tidak sepenuhnya terdistribusi secara normal pada tiap kelompok perlakuan, maka analisis data dilakukan melalui uji Kruskal-Wallis yang kemudian diteruskan dengan uji Mann-Whitney sebagai analisis *post hoc*. Sebaliknya, data untuk kelompok kombinasi N:LS (1:2) dan N:LS (2:1) telah memenuhi asumsi distribusi normal serta homogen. Dengan demikian, data pada kedua kombinasi tersebut diolah menggunakan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* (LSD).



Gambar 12. Rata-rata Luas Zona Hambat Perlakuan

Grafik di atas menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak tunggal daun nangka, daun labu siam, maupun kombinasi rasio 1:1 pada tingkat konsentrasi 25% hingga 100% tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan satu sama lain. Kondisi tersebut ditandai dengan perolehan huruf notasi yang sama, yaitu huruf a. Temuan ini selaras dengan hasil uji statistik Kruskal-Wallis dan ANOVA yang membuktikan bahwa daya hambat yang dihasilkan pada rentang konsentrasi tersebut masih relatif stabil dan belum memberikan pengaruh perbedaan yang nyata. Sebaliknya, perubahan signifikan terjadi pada konsentrasi 75%, di mana perlakuan kombinasi dengan rasio 2:1 dan 1:2 menunjukkan perbedaan yang sangat nyata dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini diindikasikan oleh kepemilikan notasi huruf yang berbeda (b dan c) serta pencapaian nilai rata-rata zona

hambat paling luas, yaitu sebesar 13,08 mm. Fenomena tersebut membuktikan bahwa perbandingan rasio campuran serta kadar zat aktif di dalamnya memegang peranan penting terhadap kapasitas penghambatan bakteri. Dengan demikian, penggabungan kedua bahan alam ini mampu menciptakan efek sinergis yang lebih kuat jika dibandingkan dengan pemanfaatan ekstrak secara tunggal (Sari dkk., 2020).

Konsentrasi 75% pada perlakuan kombinasi daun nangka dan labu siam dengan rasio 1:2 merupakan konsentrasi yang paling optimal. Hal ini dibuktikan oleh perolehan diameter zona hambat terbesar yang berbeda signifikan terhadap semua variasi konsentrasi dan jenis perlakuan lainnya. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa setiap senyawa aktif memiliki batas konsentrasi efektif tertentu. Peningkatan konsentrasi yang melebihi titik optimal justru dapat menurunkan daya hambat, seperti yang terlihat pada konsentrasi 100% di mana nilai zona hambatnya kembali menurun dan tidak berbeda nyata antar-perlakuan. Penurunan aktivitas antibakteri pada konsentrasi yang terlalu tinggi disebabkan oleh terjadinya kejenuhan zat aktif atau adanya interaksi antar-senyawa yang justru mengurangi daya kerja ekstrak. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa konsentrasi yang berlebihan dapat menghambat proses difusi senyawa aktif ke dalam media uji (Pratama & Wulandari, 2018). Selain itu, hasil ini juga membuktikan bahwa kombinasi ekstrak daun nangka dan daun labu siam pada rasio tertentu mampu meningkatkan potensi biologisnya dibandingkan jika digunakan secara terpisah.

Kesimpulan

Ekstrak tunggal daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan daun labu siam (*Sechium edule*) serta kombinasi keduanya menunjukkan aktivitas antibakteri sedang hingga kuat terhadap *Salmonella typhi* pada konsentrasi 25–100%. Ekstrak kombinasi daun nangka dan daun labu siam lebih optimal menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* dibandingkan ekstrak tunggal.

Perlakuan yang paling optimal adalah kombinasi nangka:labu siam (1:2) pada konsentrasi 75% yang menghasilkan zona hambat 13,08 mm, sehingga menunjukkan potensi sebagai agen antibakteri dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldina, D. R., Husain, M. H., Aini, R. D. R., Salamah, F. Z., & Faisal, F. (2023). Uji Hambatan Bakteri *Escherichia Coli*. *Era Sains: Jurnal Penelitian Sains, Keteknikan dan Informatika*, 1(4), 1-7.
- Al-Terehi, M. N., Abed-Neama, Z., Al-Askeri, M., Zaida, H. K., Al-Saadi, A. H., Behjet, R. H., & Haleem, Z. (2015). Efficiency of Plants Extracts Synergism as Antibacterial Activity on Pathogenic Bacteria. *Advances in Life Science and Technology*.
- Angelina, M., et al. (2021). Physicochemical and phytochemical standardization of medicinal plant extracts. *Pharmacia*, 68(4).
- Arjoso, S., & Simanjuntak, C. H. (1998). Typhoid fever and Salmonellosis in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*.
- Asiyah, I. J. A., & Turahman, T. (2021). *AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN JOHAR (Cassia siamea Lamk.) TERHADAP Salmonella typhi ATCC 13311*.
- Astra, M. D. T. (2022). Pengaruh Variasi Metode Ekstraksi Maserasi, Digerasi, dan Sokhletasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Rumput Laut *Gracilaria verrucosa*.
- Asyarkia, N. L. (2019). Efek Antibakteri Kombinasi Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) dan Kloramfenikol Pada Bakteri *Escherichia coli* atau *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(3).
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating

- hr/>
- antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1128/am.22.4.659-665.1971>
- Barnard, R. (2019). The Zone of Inhibition. *Clinical Chemistry*.
- Barreau, F., & Hugot, J.-P. (2014). Intestinal barrier dysfunction triggered by invasive bacteria. *Current Opinion in Microbiology*.
- Barrera Guzman, L. A., Cadena Iñiguez, J., Legaria Solano, J. P., Sahagún Castellanos, J., & Ramírez Ojeda, G. (2022). POTENTIAL DISTRIBUTION OF DOMESTICATED *Sechium edule* (CUCURBITACEAE) IN MEXICO. *Acta Biológica Colombiana*.
- Barton, A. J., et al. (2021). *Host restriction, pathogenesis and chronic carriage of Salmonella Typhi*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 737755.
- Bharti, V., Vasudeva, N., Sharma, S., & Duhan, J. S. (2013). Antibacterial activities of *Origanum vulgare* alone and in combination with different antimicrobials against clinical isolates of *Salmonella typhi*. *Ancient Science of Life*.
- Cahya, C. A. D., Priasa, A., & M. Br. Turnip, N. U. (2020). Uji aktivitas ekstrak etanol daun labu siam (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) terhadap aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasimed (JFM)*, 3(1), 30–38. <https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM/article/view/499>
- Cai-xi, Y. (2014). Research Progress on Antibacterial Action and Mechanism of Flavonoids. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*.
- Chen, M., Zhao, Z., Meng, H., & Yu, S. (2017). The antibiotic activity and mechanisms of sugar beet (*Beta vulgaris*) molasses polyphenols against selected food-borne pathogens. *Lwt - Food Science and Technology*.
- Davis, W. W., & Stout, T. R. (1971). Disc plate method of microbiological antibiotic assay. *Applied Microbiology*, 22(4), 659–665.
- Elhadad, D., McClelland, M., Rahav, G., Gal-Mor, O., & Gal-Mor, O. (2015). Feverlike Temperature is a Virulence Regulatory Cue Controlling the Motility and Host Cell Entry of Typhoidal *Salmonella*. *The Journal of Infectious Diseases*.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (2019). *EUCAST Disk Diffusion Method – Manual Version 7.0*.
- Eve, A., et al. (2020). In vitro antibacterial activity of crude extracts of *Artocarpus heterophyllus*. *PMC*.
- Gameliel, W. (2025). *SKRINING FITOKIMIA DARI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH LABU SIAM (Sechium edule Jacq. Swartz) MENGGUNAKAN METODE KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS DAN METODE TABUNG* (Doctoral dissertation, INSTITUT ILMU KESEHATAN PELAMONIA)
- Gómara, M., Ramón-García, S., & Ramón-García, S. (2019). The FICI paradigm: Correcting flaws in antimicrobial in vitro synergy screens at their inception. *Biochemical Pharmacology*.
- Gurning, K., Siahaan, D., & Iksen, I. (2019). Antibacterial activity test of ethanol extract of jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) of bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Salmonella typhi*. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2(2).
- Gurning, K., Siahaan, D., & Iksen, I. (2020). Antibacterial activity test of extract ethanol of jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) of bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Salmonella typhi*. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2(2), 49–54. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v2i2.28>
- Gurning, K., Siahaan, D., & Iksen, I. (2020). ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF

-
- EXTRACT ETHANOL OF JACKFRUIT LEAVES (*Artocarpus heterophyllus*. Lamk.) OF BACTERIA *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Salmonella typhi*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Haleel, M. P. M., Rashid, K., & Kumar, C. S. (2018). *Artocarpus Heterophyllus*: Review Study on Potential Activities. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*.
- Hamdillah, A., Isnansetyo, A., Istiqomah, I., Puspita, I. D., Handayani, D. P., & Kaneko, T. (2019). Antibacterial Activity of Coastal Plants and Marine Sponges from Kei Island Indonesia against Bacterial Fish Pathogens. *Pharmacognosy Journal*.
- Hidayah, S. N. (2020). *Analisis efektivitas biaya Seftriakson dan Sefotaksim pada pasien demam tifoid anak di Instalasi Rawat Inap Shofa dan Marwah PKU Karangasem Muhammadiyah Paciran tahun 2019* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Hurwitz, C., & Braun, C. B. (1967). Measurement of Binding of Chloramphenicol by Intact Cells. *Journal of Bacteriology*.
- Hussain, S., Ouyang, P., Zhu, Y., Khalique, A., He, C., Liang, X., Shu, G., & Yin, L. (2021). Type 3 secretion system 1 of *Salmonella typhimurium* and its inhibitors: a novel strategy to combat salmonellosis. *Environmental Science and Pollution Research*.
- Indiani, L. A., Lukmayani, Y., & Kodir, R. A. (2021). Studi literatur perbandingan aktivitas antibakteri ekstrak daun dan buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Prosiding Farmasi*, 7(1), 140–145. <https://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/farmasi/article/view/28914>
- Iqbal, J., Siddiqui, R., Kazmi, S. U., & Khan, N. A. (2013). A Simple Assay to Screen Antimicrobial Compounds Potentiating the Activity of Current Antibiotics. *BioMed Research International*.
- Irfan, S., et al. (2021). *Extraintestinal seeding of Salmonella Typhi: Clinical implications and management. Emerging Infectious Diseases*, 27(3).
- Islam, N., & Haq, A. Q. M. N. (1960). Chloramphenicol in typhoid fever--a reduced dosage. *Southern Medical Journal*.
- Janna, D. K., & Maryati, M. (2023). AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN LABU SIAM (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus epidermidis* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan BIOAUTOGRAFINYA. *Usadha Journal of Pharmacy*, 331-340.
- Jiwintarum, Y., Suryadi, E., & Srinadi, N. M. (2024). Uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan media Mueller Hinton Agar (MHA). *Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF)*, 16(2), 1–10. <https://ejurnal.poltekkes-manado.ac.id/index.php/jif/article/view/2550>
- Kali, A., Bhuvaneshwar, D., Charles, P. M. V., & Seetha, K. S. (2016). Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*.
- Kaur, A., & Dang, S. (2021). *Synergistic combination of phytotherapeutics for infectious diseases*.
- Khan, M., & Shamim, S. (2022). *Understanding the mechanism of antimicrobial resistance and pathogenesis of Salmonella enterica serovar Typhi. Microorganisms*, 10(10).
- Kowalska-Krochmal, B., & Dudek, B. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Strengths, and Weaknesses. *Antibiotics (Basel)*, 10(4), 421.
-

- Kumar, A., Mishra, A., & Singh, A. (2022). Phytochemistry, pharmacological, medicinal significance of *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Jackfruit). *International Journal of Health Sciences (IJHS)*.
- Kumar, V., Sharma, R., & Singh, P. (2019). Morphoanatomical characteristics of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz and its implications on fruit development. *Plant Biosystems*, 153(5), 1–9.
- Merujuk pada klasifikasi Davis & Stout (1971), zona hambat pada konsentrasi 25% (7,74 mm), 50% (8,88 mm), dan 75% (9,64 mm) termasuk dalam kategori sedang, sedangkan konsentrasi 100% (10,05 mm) termasuk dalam kategori kuat.
- Kusuma, A. T., Adelah, A., Abidin, Z., & Najib, A. (2018). *Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (Artocarpus Altilis)*.
- Lama-Muñoz, A., Rodríguez-Gutiérrez, G., Rubio-Senent, F., & Fernández-Bolaños, J. (2022). *Extraction systems and analytical techniques for food phenolic compounds: A review*. *Foods*, 11(22), 3671.
- Langeveld, W. T., Veldhuizen, E. J. A., & Burt, S. A. (2014). Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. *Critical Reviews in Microbiology*.
- Lira, S. R., Hernández, J. M., & Cabrera, J. E. (2020). Genetic and morphological diversity in *Sechium edule* (Jacq.) Swartz (Cucurbitaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 67(3), 651–665.
- Liston, S. D., et al. (2016). *Unique lipid anchor attaches Vi antigen capsule to the surface of Salmonella enterica serovar Typhi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.
- Luby, S. P. (2014). *Bacteria: Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi*.
- Magvirah, T., Marwati, & Ardhani, F. (2019). Uji daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan ekstrak daun tahongai (*Kleinhovia hospita* L.). *Jurnal Peternakan Lingkungan Tropis*, 2(2), 41–50.
- Maharani, N. M. (2021). *Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun nangka (Artocarpus heterophyllus) terhadap Escherichia coli*. Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
- Manal, A. H., Saad, S. F., Zahraa, A. J., & Saba, T. H. (2015). Chromogenic agar media for rapid detection of Enterobacteriaceae in food samples. *African Journal of Microbiology Research*.
- Mashine, L., Borah, A., Saikia, D., & Sarma, N. (2023). A review on chayote (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz): The viviparous cucurbit. *The Pharma Journal*, 12(6), 590–597.
- Mawardika, H., Wahyuni, D., & Khasanah, S. M. (2023). Antibacterial potency of jackfruit leaf extract (*Artocarpus heterophyllus* L.) against *Salmonella typhi*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 195–204. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v20i2.20862>
- Mawardika, H., Wahyuni, D., & Khasanah, S. M. (2023). *Antibacterial Potency of Jackfruit Leaf Extract (Artocarpus heterophyllus L.) Against Salmonella typhi*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 195–204.
- Miller, R. G., & Mallinson, E. T. (2010). An Improved Medium for the Detection of *Salmonella* and *Shigella* Species. *Clinical Microbiology Newsletter*.
- Mohan, A., Nisha, A. R., & Keerthika, V. (2020). A Review on Plant Derived Efflux Pump Inhibitors Targeting nor An Efflux Pump in *Staphylococcus Aureus*. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*.
- Monika, Sharma, S., & Kumar, N. (2020). Use of plant derived antimicrobials as an

- alternative to antibiotics. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*.
- Moreno, E., López, P., & Hernández, S. (2021). Structural and morpho-anatomical analysis of *Sechium edule* fruit during post-harvest ripening. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 94(3), 1–10.
- Mrázková, M., Vostálová, J., Anzenbacher, P., & Saso, L. (2023). Influence of storage conditions on stability of phenolic compounds and antioxidant activity in unique nutraceutical supplements. *Molecules*, 28(9), 3725.
- Muhammad, S. A., Shah, Z., Ali, F., & Inam-ul-haq. (2011). Activity of Commercially Available Herbal Drugs against *Salmonella typhi*. *Indian Journal of Science and Technology*.
- Muzayyidah, M., Yusuf, M., Farid, N., Jangga, & Anugrah, W. (2023). Pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun labu siam (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) dalam sediaan gel antibakteri terhadap aktivitas *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Pharmascience*, 10(2), 310–319.
- Novakovic, M., & Jankovic, S. M. (2011). *The methodology of determining antibacterial activity of plant extracts with disk-diffusion method in vitro*.
- Nyimbili, F., & Nyimbili, L. (2024). Types of Purposive Sampling Techniques with Their Examples and Application in Qualitative Research Studies. *British Journal of Multidisciplinary and Advanced Studies*.
- Ochoa-Velasco, C. E., et al. (2022). Morphological and quality traits of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz fruit during growth and development. *Plants*, 11(8), 965.
- Odds, F. C. (2003). Synergy, antagonism, and what the chequerboard puts between them. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 1–4.
- Onohuean, H., & Igere, B. E. (2022). Occurrence, antibiotic susceptibility, and genes encoding antibacterial resistance of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* from milk and meat sold in markets of Nigeria. *BioMed Research International*, 2022.
- Osagie, E. A., & Olalekan, S. H. (2019). Multiple Drug Resistance: A Fast-Growing Threat. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*.
- Pandoh, B. M., & Sumampouw, H. M. (2025). Isolation of *Salmonella* sp. from eggs commonly sold in Tondano Market, Minahasa, North Sulawesi. *Agricultural Technology and Biological Environment Studies (ATBES)*, 9(1).
- Parry, C. M., Pitzer, V. E., Pollard, A. J., Qadri, F., Gordon, M. A., et al. (2023). Typhoid fever. *Nature Reviews Disease Primers*, 9, Article 71.
- Pavlović, M. O., et al. (2024). Exploring the antibacterial potential of *Lamiaceae* plant extracts. *Antibiotics*.
- Prasad, S., & Tyagi, A. K. (2015). Traditional Medicine: The Goldmine for Modern Drugs. *Advanced Techniques in Biology & Medicine*.
- Prastowo, A., & Hidayah, N. (2021). "Teknik Pengambilan Sampel Purposive dan Snowball pada Penelitian Kualitatif." *Historis: Jurnal Kajian, Penelitian dan Pengembangan Pendidikan Sejarah*, 6(1), 60-68.
- Pratiwi, R., dkk. (2021). Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.). *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 5(2), 1–6.
- Purba, G. S., Oktoba, Z., Soleha, T. U., & Adjeng, A. N. T. (2024). Review: Efektivitas daun nangka sebagai antibakteri. *Sains Medisina*, 3(1), 22–28.
- PURWATI, N. N. (2024). PENGUJIAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI MINYAK CENGKEH (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr & Perry) DAN ANTIBIOTIK KLORAMFENIKOL TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI Methicillin-Resistant

- Staphylococcus aureus* (MRSA) (Doctoral dissertation, Universitas Mahasaraswati Denpasar).
- Rahmawati, N., & Rukmi, I. (2022). Efek sinergis kombinasi ekstrak tumbuhan terhadap bakteri patogen. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 9(2), 155–163.
- Ransom, E. M., Burnham, C. D., & Matuschek, E. (2023). Disk Diffusion Testing. *Manual of Clinical Microbiology*.
- Reller, M. E., & Chen, H. (2025). *McFarland standards-based spectrophotometry method for calculating approximate multiplicity of infection for an obligate intracellular bacterium Anaplasma phagocytophilum*. *Microorganisms*, 13(3), 662.
- Review Antibiotic Resistance (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*.
- Rinihapsari, E., Onesiforus, B. Y., Ayusari, S. P., Andani, M. W. A., Marinda, N. C., & Risma, A. D. (2025). Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil uji sensitivitas. *Klinikal Sains: Jurnal Analisis Kesehatan*.
- Rohilla, R., et al. (2019). *Salmonella osteomyelitis: A rare extraintestinal manifestation of enteric fever*. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(5), 1713–1716.
- Saleem, N., & Shahid, T. (2023). Search for Natural Remedies for the Treatment of *Salmonella Typhi* Infections. *Microbiological & Immunological Communications*.
- Sambou, C., Pareta, D. N., Sambow, S., Maarisit, W., Kanter, J., Mongi, J., ... & Potalangi, N. O. (2023). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz) sebagai Antibakteri *Mycobakterium smegmatis*. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 1297-1302.
- Sánchez-Gregorio, R., Garcia-Martinez, M., Gheno-Heredia, Y. A., & Zilli-Ponce, N. B. (2024). A rapid sampling of ant assemblages diagnoses soil physicochemical properties before planting chayote monoculture. *Sociobiology*, 71(1), Article 9642.
- Sang, Y., Ren, J., & Yao, Y. (2024). *Salmonella Typhi* and *Salmonella Paratyphi*.
- Sari, D. N. R., Habib, I. M. A., & Rachmawati, E. (2018). *UJI EKSTRAK KULIT BATANG NANGKA (Artocarpus heterophyllus L.) TERHADAP Salmonella typhi*.
- Sari, R., et al. (2023). *Determination of FICI value of combination of ethanol extract of Aloe vera and chloramphenicol against bacterial pathogens*. *Pharmaciana Journal*.
- Sati, H., et al. (2024). *The WHO bacterial priority pathogens list 2024: Prioritisation study to guide research, development and public health strategies against antimicrobial resistance*. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Septama, A. W., & Panichayupakaranant, P. (2015). Antibacterial assay-guided isolation of active compounds from *Artocarpus heterophyllus* heartwoods. *Pharmaceutical biology*, 53(11), 1608-1613.
- Septama, A. W., Rahmi, E. P., Antika, L. D., Dewi, R. T., & Jaisi, A. (2021). A synergy interaction of artocarpin and tetracycline against *Pseudomonas aeruginosa* and its mechanism of action on membrane permeability. *Zeitschrift Für Naturforschung C*.
- Shamsudin, N. F., Ahmed, Q. U., Mahmood, S. A., Shah, S. A. A., Khatib, A., Mukhtar, S., Alsharif, M. A., Parveen, H., & Zakaria, Z. A. (2022). Antibacterial Effects of Flavonoids and Their Structure-Activity Relationship Study: A Comparative Interpretation. *Molecules*.
- Silva, D. M., Da Costa, P. A., Ribon, A. de O. B., Purgato, G. A., Diaz-Muñoz, G., & Diaz, M. A. N. (2019). Plant Extracts Display Synergism with Different

- Classes of Antibiotics. *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias*.
- Simanjuntak, H. A., Singarimbun, N. B., Zega, D. F., Sinaga, S. P., Simanjuntak, H., & Situmorang, T. S. (2022). Kajian potensi tumbuhan nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam pengobatan penyakit infeksi. *Sainsmedisina*, 1(3), 1–10.
<https://wpcpublisher.com/jurnal/index.php/sainsmedisina/article/view/489>
- Simanjuntak, H. A., Singarimbun, N., Zega, D. F., Sinaga, S. P., Simanjuntak, H. L., & Situmorang, T. S. (2022). *Kajian Potensi Tumbuhan Nangka (Artocarpus heterophyllus Lam.) dalam Pengobatan Penyakit Infeksi*.
- Singhal, L., Sandhu, D., Kour, I., & Gupta, V. (2022). Salmonella Typhi: A Review of Antibiogram Journey in Developing Countries. *Infectious Disorders Drug Targets*.
- Skerman, V. B. D., McGowan, V., & Sneath, P. H. A. (1980). *Approved Lists of Bacterial Names. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 30(1), 225–420.
- Sun, T. (2014). The use of antibiotics and bacterial resistance. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*.
- Susanti, L., Isbiyantoro, I., & Simanjuntak, S. (1970). ANALISIS BIOAUTOGRAFI DAN KARAKTERISASI DENGAN FTIR PADA FRAKSI DAUN LABU SIAM (*Sechium edule* (jacq).SW) TERHADAP *Porphyromonas gingivalis* DAN *Streptococcus mutans*.
- Susila, L. I. (2021). *Pengaruh Pemberian Terapi Labu Siam (Sechium Edule) Dalam Menurunkan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi* (Doctoral dissertation, STIKes ICME Jombang).
- Swartz, O. (1800). *Flora Indiae Occidentalis*, Vol. 2, p. 1150. Stockholm: Holmiae.
- Syamsuri, F., Hatta, M., Natzir, R., Alam, G., Massi, M. N., Dwiyantri, R., & Bahar, B. (2018). A review: Worldwide medicinal plants for typhoid fever. *Indian Journal of Public Health Research and Development*.
- Tallarida, R. J. (2011). Quantitative Methods for Assessing Drug Synergism. *Genes & Cancer*.
- Ullah, L. R., Purnama, P. R., & Wisanti. (2025). Morphological characterization and clustering analysis of three local jackfruit cultivars (*Artocarpus heterophyllus*) in Lamongan District, East Java, Indonesia. *Biodiversitas: Journal of Biological Diversity*, 26, 1920–1928.
- Utami, A. W. A., Sari, D. D., & Aidah, R. S. (2025). Identification of *Salmonella* sp. bacteria using ISO 6579-1:2017 method for frozen salmon (*Salmo salar*) products. *Journal of Biology Education Research (JBER)*, 3(1).
- Vincent, W., Edwards, T., & Brown, D. (2001). History and development of antimicrobial susceptibility testing methodology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(1), 1–9.
- Akshay, S. D., et al. (2025). Genomic findings and prospective alternative therapy for *Salmonella Typhi*. *Applied and Environmental Microbiology*, DOI:10.1128/spectrum.02540-24.
- Wang, H., Høiby, N., & Ciofu, O. (2014). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics in Biofilm Infections of Pseudomonas aeruginosa In Vitro and In Vivo*.
- Wei, J., & Yang, Z. (2017). Synergistic effects of plant extracts and antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(5), 1234-1242.
- Wei, W., & Yang, H. (2017). Synergy against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro by two old antibiotics: colistin and chloramphenicol. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
- WHO. (2024). *The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024*. World Health Organization. Retrieved from

- Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock, R. E. W. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*.
- Wijaya, N. W., Fadel, M. N., & Arif, F. (2025). *Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Manis (Citrus sinensis) dan Daun Pepaya (Carica papaya L.) terhadap Bakteri Salmonella typhi Penyebab Tipes*. Jurnal Impresi Indonesia, 4(6).
- World Health Organization (WHO). (2024). *Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2024). *WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Geneva: WHO.
- Wronska, N., Szlaur, M., Zawadzka, K., & Lisowska, K. (2022). The synergistic effect of triterpenoids and flavonoids: New approaches for treating bacterial infections. *Pharmaceutics*, 14(8), 1–20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081615>
- Wu, S., & Hulme, J. P. (2021). *Recent advances in the detection of antibiotic and multidrug-resistant Salmonella: An update*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3499.
- Wulansari, A., Manurung, D. A., Baringbing, S. J., Zain, U. K., & Gultom, W. R. (2025). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun senduduk (*Melastoma malabathricum* Lour.) dalam menghambat pertumbuhan bakteri pada saluran hidung. *Jurnal Edukasi dan Riset Kesehatan Indonesia (JERKIN)*, 5(1), 1–10. <https://jerkn.org/index.php/jerkn/article/download/3524/2521>
- Yan, Y., Xia, X., Fatima, A., Zhang, L., Yuan, G., Lian, F., & Wang, Y. (2024). Antibacterial Activity and Mechanisms of Plant Flavonoids against Gram-Negative Bacteria Based on the Antibacterial Statistical Model. *Pharmaceutics*.
- Yi, K., Liu, S., Liu, P.-Y., Luo, X.-W., Zhao, J.-F., Yan, F., Pan, Y.-S., Liu, J., Zhai, Y.-J., & Hu, G.-Z. (2022). Synergistic antibacterial activity of tetrandrine combined with colistin against MCR-mediated colistin-resistant *Salmonella*.
- Zaini, W. S. (2021). Antibacterial effectiveness of *Morinda citrifolia* L. extract on *Salmonella typhi* bacteria using serial dilution method with 15–60 minutes contact time. *Pharmacognosy Journal*, 13(4), 839-845.
- Zhang, Q.-W., Lin, L.-G., & Ye, W.-C. (2018). *Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review*. *Chinese Medicine*, 13(1), 20.